

Aus dem Institut für Arbeitsmedizin der Universität
Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. Dr. Jansen

Dosis- und Therapieprobleme bei der Phosgenvergiftung
(Literaturanalyse)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Rolf Zante
1980

Aus dem Institut für Arbeitsmedizin der Universität

Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. Dr. Jansen

Dosis- und Therapieprobleme bei der Phosgenvergiftung
(Literaturanalyse)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Rolf Zante

1980

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Straßburg

Referent:

gez.: Prof. Dr. Diller

Korreferent:

gez.: Prof. Dr. Ohnesorge



1.	<u>Einleitung</u>	Seite 1
2.	<u>Dosis- Wirkungs-Beziehungen für Phosgen bei verschiedenen Spezies</u>	2
2.1	Zum CT Konzept	2
2.2	Dosis- Wirkungs- Beziehungen bei der Maus	5
2.3	Dosis- Wirkungs- Beziehungen bei der Ratte	6
2.4	Dosis- Wirkungs- Beziehungen beim Meerschweinchen	8
2.5	Dosis- Wirkungs- Beziehungen beim Kaninchen	9
2.6	Dosis- Wirkungs- Beziehungen bei der Katze	10
2.7	Dosis- Wirkungs- Beziehungen beim Hund	11
2.8	Dosis- Wirkungs- Beziehungen bei der Ziege	12
2.9	Dosis- Wirkungs- Beziehungen beim Affen	13
2.10	Konzentrations- bzw. Dosis-Wirkungs- Beziehungen beim Menschen	14
2.11	Vergleichende Übersicht über die Phosgenempfindlichkeit einzelner Spezies	16
3.	<u>Therapieversuche und ihre Ergebnisse bei der Phosgenvergiftung</u>	18
3.1	Aderlaß	18
3.2	Adrenergika	18
3.3	Adrenolytika	19
3.4	Ammoniak	19
3.5	Äthylamin	19
3.6	Antihistaminika	19
3.7	Antikoagulantien	20
3.8	Antiserum	20
3.9	Asthmolyisin	20
3.10	Atebrin	20
3.11	Atophan	20
3.12	Cholinergika	20
3.13	Calcium	21
3.14	Diuretika	21
3.15	Dursten	22
3.16	Gerinnungsfördernde Substanzen	22
3.17	Glukose	22
3.18	Glukokortikoide	23
3.19	Hexamethylentetramin	24
3.20	Histamin	25
3.21	Histaminase	25
3.22	Körperliche Ruhe	26
3.23	NaCl hyperosmolar	27
3.24	Narkotika - Sedativa	27
3.25	Novocain	28
3.26	Phenylbutazon	28
3.27	Pitressin	28
3.28	Plasmainfusion	28
3.29	Prostaglandin	28
3.30	Reparil	28
3.31	Salicylsäure	28
3.32	Sauerstoff	29
3.33	Silikon- Aerosol	30
3.34	Spasmolytika	30
3.35	Sympathektomie	30
3.36	Temperaturänderung	30
3.37	Trasyolol	30
3.38	Tromcardin	31
3.39	Überdruckbeatmung	31
3.40	Vagolyse, Vagotomie	32
3.41	Vitamine	32
3.42	Analyse der aufgeführten Therapieversuche	34
3.43	Schlußfolgerungen für die Therapie der Phosgenvergiftung	38
4.	<u>Literaturverzeichnis</u>	39

1. Einleitung

Phosgen wird in immer größerem Umfang von der chemischen Industrie als Zwischenprodukt bei der Herstellung von Kunststoffen, Farben, Pharmazeutika und Pflanzenschutzmitteln verwendet. Daneben kann Phosgen unbeabsichtigt entstehen beim Erhitzen von chlorierten Kohlenwasserstoffen. Trotz aller Arbeitsschutzmaßnahmen kommt es immer wieder zu Unfällen mit Gesundheitsschäden bis zur Todesfolge. Über die prognostische Beurteilung und über die Therapie von Vergiftungsfällen gehen die Literaturmeinungen weit auseinander.

Die vorliegende Analyse versucht, zwei Fragen zu beantworten:

1. Wie sind die Dosis-Wirkungs-Beziehungen für die wichtigsten Tierspezies und den Menschen?
2. Welche therapeutischen Empfehlungen können als gesichert angesehen werden?

Zu diesem Zweck ist die gesamte zugängliche Phosgen-Literatur durchgearbeitet worden, einschließlich unveröffentlichter Berichte.

In der Dosisstudie werden für die wichtigsten Tierarten und für den Mensch die bekannt gewordenen Versuchsergebnisse jeweils tabellarisch zusammengestellt. Aufgrund kritischer Überlegungen wird ein plausibler Wert für die LCT 50 interpoliert. Eine vergleichende Übersicht über die Phosgenempfindlichkeit einzelner Spezies schließt den Teil ab.

Im therapeutischen Teil werden zunächst alle bekannt gewordenen Therapieversuche tabellarisch zusammengestellt, alphabetisch nach Substanzen, Substanzgruppen bzw. Maßnahmen geordnet. Eine Analyse dieser Angaben führt zu entsprechenden therapeutischen Empfehlungen.

2. Dosis-Wirkungs-Beziehungen

=====

für Phosgen bei verschiedenen Spezies

=====

2.1 Zum C T Konzept

Im 1. Weltkrieg hat der Chemiker HABER den Begriff des "Wirkungsproduktes" eingeführt, um die relative Toxizität verschiedener Kampfgase(= Reizgase) miteinander zu vergleichen:

$$C \cdot T = \text{konstant}$$

Die Formel hat sich im Prinzip bewährt (FLURY, LAQUEUR-MAGNUS, RINEHARD-HATCH, WIRTH, HENSCHLER). Sie gilt allerdings strenggenommen nur für Gase, deren Wirkung sich konsekutiv verlustlos aufaddiert und bei denen kein Abbau an Wirkung erfolgt (BREUER-HENSCHLER). Bei resorptiv wirkenden Giften (z.B. Blausäure) ist die Formel zu erweitern um die Entgiftungsrate:

$$(C - E) \cdot T = \text{konstant}$$

Grundsätzlich gilt die C T - Regel nur für einen mittleren Bereich von C u. T. Bei Katzenversuchen von FLURY ergab z.B. die 120 Min. Inhalation von 2,5 ppm Phosgen die gleiche LCT_{50} wie die 2,5 Min. Inhalation von 120 ppm. Bei Versuchen von WINTERNITZ an Meerschweinchen führte eine 30 Min. Begasung von 20 ppm zum gleichen Ergebnis wie ein 3 Min. Versuch mit 200 ppm.

Dagegen erkannte FLURY schon 1921, daß Inhalationszeiten von weniger als 1 - 2 Minuten zu schwankenden Versuchsergebnissen führen können, teils aus versuchstechnischen Gründen, teils wegen des reflektorischen Atemstillstandes mancher Versuchstiere. Nach CUCCINELL liegen die LCT_{50} Dosen bei 1 Min.-Versuchen oft wesentlich höher als bei 30 Minuten. Die C T - Regel gilt also - jedenfalls beim Phosgen - für $T \geq 2$ Minuten.

FLURY wies 1921 außerdem darauf hin, daß auch die Konzentration der Giftgase nicht beliebig niedrig gewählt werden kann. Er hatte dabei vorwiegend die Grenzen analytischer Möglichkeiten im Auge, die damals

bei 1 - 2 ppm lagen. Spätere Untersuchungen von WIRTH ergaben, daß beispielsweise Katzen eine Phosgen-Dosis von 800 ppm min überlebten, wenn sie dabei einer Konzentration von 1,8 ppm 470 Min. lang ausgesetzt wurden, - während bei Verwendung mittlerer Konzentrationen und Begasungszeiten die LCT_{100} bereits bei 250 ppm liegt. Die C T - Regel gilt also - im Fall Phosgen - für Konzentrationen > 2 ppm. (Die Ursache dafür liegt wohl in gewissen Entgiftungsmöglichkeiten für kleine Phosgendosen, etwa durch Hydrolyse. Auf der Ungültigkeit des C T - Konzeptes für niedrige Konzentrationen basiert bekanntlich das Konzept der maximalen Arbeitsplatzkonzentration.)

Für hohe Konzentrationen gilt die C T - Regel zunächst über den LCT_{100} Wert hinaus; es kommt dabei zu entsprechenden Verkürzungen der Überlebenszeit (BOX). Extrapoliert man solche Versuchsdaten bei der Maus (BOX), so endet die C T - Relation bei einem Wert von etwa 2.000 ppm. (Oberhalb dieses Bereichs ändert sich offenbar der Wirkungsmechanismus: Die Phosgenwirkung erschöpft sich dann nicht mehr an der Blut-Luft-Schranke mit Entwicklung eines Lungenödems, sondern das Phosgen dringt dann bis in die Lungenkapillaren vor und führt dort zur Blutgerinnung und Haemostase mit apoplektiformem Exitus ohne Lungenödem).

Für Phosgen gilt die C T - Regel also innerhalb der Grenzen

$$\begin{array}{l} T > 2 \text{ min} \\ 2 \text{ o/oo} > C > 2 \text{ ppm} \end{array}$$

Aber selbst innerhalb dieses Gültigkeitsbereiches differieren die veröffentlichten Untersuchungsergebnisse noch beträchtlich. Dies dürfte zahlreiche Ursachen haben: Experimentelle Details (stationäre oder dynamische Begasung; ungenügende Luftdurchmischung in der Gaskammer); Schwierigkeiten bei der analytischen Konzentrationsbestimmung von Phosgen; Hydrolyse des Phosgens besonders in niederen Konzentrationen und bei höherer Luftfeuchtigkeit; schwankende Phosgenkonzentrationen; unterschiedliche Beobachtungszeiten (24^h -, 48^h -, 3 Tage oder 14 Tage-Letalität); inhomogenes Tiermaterial in bezug auf Lebensalter oder Gewicht, Temperaturunterschiede, unterschiedliche motorische Aktivität der Tiere, reflektorische Atemhemmung u.a.

Strenggenommen stellt das Wirkungsprodukt von HABER natürlich nur ein Maß für die "physikalische" Exposition dar. Man hat deshalb verschiedentlich versucht, die tatsächlich aufgenommene Dosis zu bestimmen (TOBIAS, KAREL-WESTON). Hierzu ist es notwendig, das Atem-Minuten-Volumen und die Retention der inhalierten Substanz zu messen. Wegen des großen Aufwandes und der Tatsache, daß jeweils nur ein Tier oder eine Versuchsperson untersucht werden können, bleiben solche Methoden jedoch für spezielle Fragestellungen reserviert.

Die Hoffnung, daß das HABER'sche Produkt für alle Tierspezies etwa gleich sei (FLURY 1921), hat sich nicht erfüllt (FLURY-ZERNICK 1931).

2.2 Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei der Maus

Dosis (Konzentr.x Expos.Zeit)	Effekt	Autor / Jahr
470 ppm min (4 7 ppm x 10 min)	LCT 50	Box '47
600 ppm min (2 ppm x 300 min)	LCT 60	Cameron -Foss '42
750 ppm min	LCT 50	Gerard '48
850 ppm min	LCT 50	Chasis '44
3300 ppm min (3300 ppm x 1 min)	LCT 50	Moor '46
3300 ppm min (110 ppm x 30 min)	LCT 50	Wiosh '76
42500 ppm min (4250 ppm x 10 min)	Tod der Tiere innerhalb 5'	Swift '46
reines Phosgen	Tod der Tiere innerhalb 30-60'	Laquer-Magnus '21

Für Mäuse gibt es nur wenige Literaturangaben. Dabei müssen die Ergebnisse von Cameron-Foss unberücksichtigt bleiben, da die verwendete Konzentration außerhalb des CT-Gültigkeitsbereiches liegt. Schließlich sind auch die Untersuchungsergebnisse von Swift und Laqueur-Magnus hier nur von theoretischem Interesse, da es sich um extreme Dosisbereiche handelt.

Mit aller Vorsicht darf man wohl interpolieren:

LCT 50 ~ 700 ppm min

2.3 Dosis - Wirkungs-Beziehungen bei der Ratte

Dosis (Konzentr.x Expos.-Zeit)	Effekt	Autor / Jahr
15 ppm min (3 ppm x 5 min)	Beginnende chron. Pneumonia	Gross '65
30 ppm min (1 ppm x 30 min)	CO-Diffusionskapazität erniedrigt	Long-Rinehart '65
48 ppm min (0,2 ppm x 240 min)	Histol., kein Effekt	Haskell, Rep. 223 '76
50 ppm min (50 ppm x 1 min)	LCT _{minim}	Lohs '63
50 ppm min (1 ppm x 50 min)	Mäßiges alveoläres Ödem	Diller '77
180 ppm min (4 ppm x 45 min)	LCT _{minim}	Rinehart '64
240 ppm min (1 ppm x 240 min)	Histol., kein Effekt	Haskell, Rep. 223 '76
260 ppm min (8,6 ppm x 30 min)	Sublethal	Marly '70
300 ppm min (4 ppm x 75 min)	LCT ₅₀	Rinehart '64
300 ppm min (1 ppm x 300 min)	LCT ₁₀	Cameron '77
300 ppm min (15 ppm x 20 min)	LCT ₅₀	Diller '77
300-450 ppm min (10-15ppm x 30 min)	LCT ₇₅	Henschler '60
350 ppm min (35 ppm x 10 min)	LCT ₂₀	Shils '43
360 ppm min (12 ppm x 30 min)	LCT ₅₀	Frosolono '75
360 ppm min (12 ppm x 30 min)	LCT ₅₀	Chasis '47
400 ppm min (40 ppm x 10 min)	LCT ₇₀	Diller '77
500 ppm min (25 ppm x 20 min)	LCT ₅₀	Rothlin '41
500 ppm min	LCT ₅₀	Gerard '48
500 ppm min (25 ppm x 20 min)	LCT ₅₀	Henschler '60
500 ppm min (4 ppm x 125 min)	LCT ₁₀₀	Rinehart '62
600-750 ppm min (20-25ppm x 20-30min)	LCT ₁₀₀	Rothlin '41
600 ppm min (60 ppm x 10 min)	LCT ₄₀	Shils '43
650 ppm min (12 ppm x 30 min)	LCT ₁₀₀	Winternitz '20
943 ppm min (73 ppm x 13 min)	LCT ₁₀₀	Schultz '44
575-1100 ppm min (57,5-110ppm x 10 min)	LCT ₇₀ (48 ^h)	Box '47
900 ppm min (85 ppm x 12 min)	LCT ₆₀	Shils '43
1100-1200 ppm min (100 ppm x 10 min)	LCT ₁₀₀	Coman '47
1470 ppm min (147 ppm x 10 min)	LCT ₁₀₀ (7 ^h)	Box '47
1500 ppm min (50 ppm x 30 min)	LCT _{minim}	Niosh '76
1625 ppm min (1625 ppm x 1 min)	LCT ₅₀	Chasis '47
2250 ppm min (75 ppm x 30 min)	LCT ₅₀	VCI Liste '75

Aus den zahlreichen Literaturangaben für die Ratte lassen sich etwa folgende Werte interpolieren:

Diffusionskapazität erniedrigt:	> 40 ppm min
Alveoläres Lungenödem:	> 80 ppm min
LCT_{minim}	~200 ppm min
LCT_{50}	~400 ppm min

2.4. Dosis-Wirkungs-Beziehungen beim Meerschweinchen

Dosis (Konzentr.x Expos.-Zeit)	Effekt	Autor / Jahr	
60 ppm min (0,2 ppm x 300 min) täglich 5 Tage	Lungenödem bei 41 % der Versuchstiere	Cameron	'42
160 ppm min (8 ppm x 20 min)	LCT _{minim}	Ong	'72
600 ppm min (200 ppm x 4 min) (20 ppm x 30 min)	LCT ₁₀₀	Winternitz	'20
650 ppm min	LCT ₅₀	Chasis	'44
4230 ppm min (141 ppm x 30 min)	LCT ₅₀	Moor	'46

Für das Meerschweinchen gibt es nur wenige Literaturangaben.
Beim Interpolieren möchten wir uns vor allem an die Werte von
Winternitz halten:

LCT_{minim} ~ 160 ppm x min
LCT₅₀ ~ 400 ppm x min

2.5. Dosis-Wirkungs-Beziehungen beim Kaninchen

Dosis (Konzentr. x Expos.-Zeit)	Effekt	Autor / Jahr
(> 1 ppm)	Ciliartätigk. erniedrigt	Calder '42
60 ppm min (0,2 ppm x 300 min)	Alveoläres Lungenödem bei 41 % der Versuchstiere	Cameron '42
250 ppm min (6,25 ppm x 30 min)	LCT ₅₀	Frosolono '75
400 ppm min (20 ppm x 20 min)	LCT ₁₀₀	Laqueur '21
960 ppm min (82 ppm x 12 min)	LCT ₇₅	Shils '43
1000 ppm min (100 ppm x 10 min)	Sympathikus-Aktivität sinkt	Ivanhoe '64
2000 ppm min	LCT ₅₀	Spector '56
2000 ppm min	Mitochondrien der Alveolarepithelien vermindert	Short '43
2025 ppm min (67 ppm x 30 min)	LCT ₈₀₋₁₀₀	Boyd '60
2200 ppm min (110 ppm x 20 min)	LCT ₅₀	Cameron '46
2250 ppm min (67 ppm x 30 min)	LCT ₁₀₀	Winternitz '20
2460 ppm min (82 ppm x 30 min)	LCT ₉₀	Shils '43
2760 ppm min (93 ppm x 30 min)	LCT ₇₅	Frosolono '75
3000-		
4020 ppm min (100-135ppmx 30 min)	LCT ₇₂	Halpern '50
3200 ppm min (3200 ppm x 1 min)	LCT ₅₀	Moor '46
3300 ppm min (110 ppm x 30 min)	tödliche Dosis	Winternitz '20
3300 ppm min (110 ppm x 30 min)	LCT ₁₀₀	Cameron '46
6000 ppm min (171 ppm x 35 min)	LCT ₉₉	Coman '47

Für das Kaninchen liegen zahlreiche Literaturangaben vor. Die Ergebnisse differieren beträchtlich. Dies dürfte u.a. mit folgenden Besonderheiten dieser Tierart zusammenhängen:

1. Das Kaninchen neigt im besonderen Maße zur reflektorischen Atemhemmung, wodurch vor allem kurze Expositionszeiten mit erheblichen Unsicherheiten belastet werden (Muntsch 1934).
2. Trockengefütterte Kaninchen weisen eine geringere Todesrate auf, als mit Naßfutter ernährte Tiere (Cameron 1946).

Wir möchten vorsichtig interpolieren:

LCT₅₀ ~ 1000 ppm min

2.6 Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei der Katze

Dosis (Konzentr.x Expos.-Zeit)	Effekt	Autor / Jahr
40 ppm min (2,5 ppm x 15 min)	leicht erkrankt	Flury '21
25- 65 ppm min (2,5-5ppm x 10 min) tägl. 5 Wochen	vereinzelt alveoläres Ödem	Cordier '42
67,5 ppm min (0,2 ppm x300 min) täglich 5 Tage	Lungenödem beim 2. Tier	Cameron '42
80 ppm min (2,8 ppm x 30 min)	LCT _{min}	Flury '21
110 ppm min	LCT(?)	Laqueur '21
180 ppm min (3 ppm x 60 min) (11 ppm x 15 min)	LCT ₁₀₀	Flury '21
248 ppm min (12,4 ppm x 20 min)	LCT ₁₀₀	Lohs '63
250 ppm min (0,12 ppmx2130 min)	interstitielles Ödem bei 50 % d. Tiere	Wirth '36
250 ppm min (25 ppm x 10 min) (12,5 ppm x 20 min)	meist tödlich	Wirth '36
250 ppm min	LCT ₁₀₀	Flury '31
340 ppm min (0,46 ppm x800 min)	vereinzelt alveol. Ödem	Wirth '30
600 ppm min (60 ppm x 10 min)	LCT ₁₀₀	Gibbons '47
750 ppm min (1,8 ppm x470 min)	keine Letalität	Wirth '36
1200 ppm min (400 ppm x 3 min)	LCT ₁₀₀	Winternitz '20
1482 ppm min (1482 ppm x 1 min)	LCT ₅₀	Moor '46
1650 ppm min (55 ppm x 30 min)	LCT ₁₀₀	Winternitz '20

Für die Katze liegen zahlreiche Literaturangaben vor. Dabei ergeben sich auffallende Diskrepanzen. Dies ist teilweise dadurch bedingt, daß Phosgenkonzentrationen (Wirth) oder Expositionszeiten (Moor) verwendet wurden, für welche die C T - Regel nicht mehr gilt.

Mit aller Vorsicht möchten wir interpolieren:

LCT₅₀ ~ 250 ppm min

2.7 Dosis-Wirkungs-Beziehungen beim Hund

Dosis (Konzentr.x Expos.-Zeit)	Effekt	Autor / Jahr
450 ppm min (45 ppm x 10 min)	LCT ₅₀	Diller-Kimmerle '77
720- 1200 ppm min (24-40ppm x 30 min) zweitägig über mehrere Wochen	Atemwiderstand steigt auf das 10-25 fache	Rossing '64
720- 1200 ppm min (24-40ppm x 30 min) zweitägig über mehrere Wochen	Akute oder chronische Bronchitis	Clay '64
900- 1050 ppm min	LCT ₅₀	Underhill '20
1050 ppm min (502 ppm x 20 min)	LCT ₅₀	Chasis '44
1100 ppm min (110 ppm x 10 min)	LCT ₂₅	Cameron '46
1650 ppm min (555 ppm x 3 min)	LCT ₁₀₀	Marshall '18
2100 ppm min (2100 ppm x 1 min)	LCT ₅₀	Chasis '44
2175 ppm min (~73 ppm x 30 min)	LCT ₃₃	Patt '46
2325 ppm min (~78 ppm x 30 min)	LCT ₅₅	Postel '45
2400- 3000 ppm min (80-100ppmx 30 min)	~ LCT ₁₀₀	Meck '20
2200- 2700 ppm min (734 ppm x 3 min) (90 ppm x 30 min)	LCT _{min}	Coman '47
2500 ppm min (125 ppm x 20 min)	LCT ₈₀	Postel '45
2700 ppm min (135 ppm x 20 min)	~ LCT ₇₀	Freeman '45
2700 ppm min (135 ppm x 20 min)	~ LCT ₈₀	Freeman '45
2750 ppm min	LCT ₅₀	Gerard '48
2950 ppm min (98 ppm x 30 min)	LCT ₇₀	Postel '45
3000- 5250 ppm min (100-175ppmx30 min)	LCT ₅₀	Patt '46
3700 ppm min (124 ppm x 30 min)	~ LCT ₉₀	Schultz '45
37500 ppm min (1283 ppm x 30 min)	> 25 x LCT ₅₀ (3 Tiere)	Cordier '42

Für den Hund liegen zahlreiche Literaturangaben vor. Die Ergebnisse differieren beträchtlich, u.a. wohl infolge kleiner Tierkollektive.

Wir möchten vorsichtig interpolieren:

LCT₅₀ ~ 800 ppm min

2.8. Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei der Ziege

Dosis (Konzentr.x Exposit.-Zeit)	Effekt	Autor / Jahr
300 ppm min (1 ppm x 300 min)	Lungenödem	Cameron '42
1650 ppm min (550 ppm x 3 min)	LCT ₅₀	Winternitz '20
2500 ppm min (250 ppm x 10 min)	LCT ₅₀	Karel '47
3300 ppm min (110 ppm x 30 min)	LCT ₁₀₀	Winternitz '20
8750 ppm min (8750 ppm x 1 min)	LCT ₁₀₀ (alle Tiere starben innerhalb 4,5 Std.)	Tobias '46

Über die Ziege gibt es nur wenige Literaturangaben. Sehr detailliert sind die Untersuchungen von Karel - Weston. Die Ziege scheint ziemlich phosgen-resistent zu sein (Winternitz, Flury - Zernick, Bruner).

Wir möchten vorsichtig interpolieren:

LCT₅₀ ~ 2000 ppm min

2.9. Dosis-Wirkungs-Beziehungen beim Affen

Dosis (Konzentr. x Expos.Zeit)	Effekt	Autor / Jahr
250 ppm min	LCT ₅₀	Chasis '44
330 ppm min (110 ppm x 3 min)	LCT ₁₀₀	Winternitz '20
600 ppm min	LCT ₅₀ (Rhesus)	Weston '47
600 ppm min (20 ppm x 30 min)	LCT ₁₀₀	Winternitz '20
1087 ppm min (1087 ppm x 1 min)	LCT ₁₀₀	Moor '46
2025 ppm min (668 ppm x 30 min)	mittlere Überlebens- zeit 3,5 Std.	Winternitz '20

Über Affen gibt es nur wenige Literaturangaben; sie stammen durchweg aus dem angelsächsischen Raum. Leider fehlt meist eine genauere Spezifizierung der Affenart.

Läßt man die Angabe von Moor außer Acht (Expositionsdauer 1 Min.), so differieren die Literaturwerte nicht sehr. Sie zeigen, daß Affen offenbar sehr phosgen-empfindlich sind.

Wir möchten interpolieren:

LCT₅₀ ~ 300 ppm min

2.10 Die Wirkung verschiedener Phosgenkonzentrationen bzw. Dosen auf den Menschen

Phosgenkonzentration	Effekt	Autor / Jahr
<u>Geruchsschwelle</u>		
0,1 ppm	Geruch gerade wahrnehmbar	Schley '34
0,1 -0,25 ppm	Geruch erkannt	Schley '34
0,125-0,25 ppm	Geruchsschwelle	Potts '43
0,125-0,25 ppm	"	Wirth '36
0,4 -1,5 ppm	"	Wells '38
0,5 ppm	"	Kühn-Birett '77
0,5 ppm	"	BG '76
0,5 -1,0 ppm	Heugeruch	Niederl. Kommis. '74
0,5 -2,0 ppm	Geruchsschwelle	Leonardos '68
1,0 ppm	"	Suchier '29
1,0 ppm	"	Patty '62
4,4 ppm	"	Prentiss '37
5,6 ppm	Geruch wahrnehmbar	US bureau of mines '21
5,6 ppm	"	Gilchrist '33
<u>Reizwirkungen</u>		
3 ppm	Rachenreiz	Chem. Ind. '75
3,1 ppm	"	Council, London '71
4 ppm	Augenreiz	Henschler '33
4 ppm	"	Gilchrist '71
4,8 ppm	Hustenreiz	Henschler '33
4,8 ppm	"	Gilchrist '71
10 ppm	schw.Irritat. von Augen u.	Lawerys '72
10 ppm	" Atemw.	Vedder '25
10 ppm	"	Patty '63
Dosis (Konzentr.x Expos.Zeit)	Effekt	Autor / Jahr
5 ppm min (5ppm x 1')	Lungenödem	Henschler
10 ppm min (10ppm x 1')	ernste Lungenschäden	Niederl. Kommis. '74
25 ppm min	Erkrankungen	Gillert '44
30 ppm min (2 ppm x 15')	schwere Lungenschäden	Vedder '25
90-300 ppm min (10ppm x 30')	tödlich	Patty '63
100 ppm min (20ppm x 5')	"	Zielhuis '70
112,5 ppm min	"	Büscher '32
150-1800 ppm min	"	Starkenstein '29
192 ppm min (9ppm x 21')	"	Niederl. Kommis. '74
225-250 ppm min	deutl. Erkrankung aller Vp	Bickenbach '47
225-250 ppm min	tödlich	Belm, '14
250 ppm min (10ppm x 30')	"	Belm, Schüttmann '14
300 ppm min (5ppm x 60')	"	Zielhaus '70
500 ppm min	"	Lehmann(Flury)
550 ppm min (22ppm x 25')	1 von 2 Vp. verstarb	Flury, Zernick '31
750 ppm min	Lebensgefahr	Bickenbach '47
800 ppm min	LCT 50	Patty '63
1130 ppm min	tödlich	Chassis '44
1250 ppm min	LCT minim.	Locket '57
		Prentiss '37

Dosis (Konzentr.x Expos.Zeit)	Effekt	Autor / Jahr
1350 ppm min (45 ppm x 30')	LCT 100 (beide Vp. verstorben)	Bickenbach '47
2250 ppm min (25 ppm x 30')	LCT minim	Niosh '77
2700 ppm min	tödlich	Vedder '25
5000-		
10000 ppm min	tödlich	Prentiss '37

Die auffallenden Diskrepanzen bei den Angaben über die Geruchsschwelle für Phosgen haben wohl mehrere Ursachen. Zunächst wird oft nicht klar genug unterschieden zwischen Wahrnehmbarkeit und Erkennbarkeit.

Die Wahrnehmbarkeit ist bei niedrigeren Konzentrationen möglich als die Erkennbarkeit (SCHLEY, 1934). Allerdings ist die Wahrnehmbarkeit nach den Untersuchungen von WELLS (1938) unsicher feststellbar und auch nicht reproduzierbar wegen beträchtlicher Inkonzanz. Größere Bedeutung hat deshalb wohl die Erkennbarkeitsschwelle. Die Diskrepanzen in der Literatur beruhen aber wohl auch auf interindividuellen Schwankungen: Erfahrene Phosgenarbeiter haben oft sehr niedrige Wahrnehmbarkeits- u. Erkennbarkeitsschwellen; Menschen mit chronischer Rhinitis dagegen haben oft erhöhte Geruchsschwellen.

Für die Feststellung der Phosgen-Wahrnehmbarkeitsschwelle möchte man den statistischen Untersuchungen von WELLS großes Gewicht beimessen. 60 % der phosgenunerfahrenen Probanden erkannten Phosgen (nach vorheriger Demonstration?) bei 1,5 ppm.

Die Literaturangaben über initiale Reizwirkungen des Phosgen zeigen gute Übereinstimmung.

Die Angaben über schädigende Phosgen-Dosen beim Menschen schwanken außerordentlich. Dies ist verständlich, denn mit Ausnahme der Versuche von BICKENBACH handelt es sich bei den Angaben entweder um grobe Schätzungen oder um Analogieschlüsse zu Tierversuchen.

Aufgrund seiner Erfahrungen mit der Phosgen-Indikator-Plakette nimmt DILLER an, daß Dosen unter 50 ppm min zu keinen Gesundheitsstörungen führen.

Da die Phosgen-Empfindlichkeit des Menschen mit derjenigen von Maus und Ratte vergleichbar ist (BRUNNER, CUCCINELL), darf man vermuten, daß alveoläres Lungenödem histologisch ab >50 ppm min auftreten kann.

Wir möchten deshalb interpolieren:

Geruchswahrnehmung	~0,5 ppm		
Geruchserkennbarkeit	~1,5 ppm		
Rachenreiz	~3 ppm	Beg. Lungenödem	> 50 ppm min
Augenreiz	~4 ppm	LCT minim	~ 300 ppm min
Hustenreiz	~5 ppm	LCT 50	~ 500 ppm min

2.11 Vergleichende Übersicht über die Phosgenempfindlichkeit verschiedener Spezies

Ordnet man die einzelnen Spezies nach ihrer LCT 50, so ergibt sich folgende Rangfolge der Phosgenempfindlichkeit:

Spezies	LCT 50
Katze	250 ppm min
Affe	300 ppm min
Meerschweinchen	400 ppm min
Ratte	400 ppm min
Mensch	500 ppm min
Maus	700 ppm min
Hund	800 ppm min
Kaninchen	1000 ppm min
Ziege	2000 ppm min

Die ermittelte Rangfolge stimmt befriedigend mit den entsprechenden Literaturangaben überein:

Spezies	Vorliegende Analyse	Winter- nitz 1931	Flury - Zernick 1931	Brunner 1945	Gerard 1946	Cuccinell 1974	Cameron 1941
Katze	1		4	6			4
Affe	2	1		1		1	
Meerschweinchen	3	2	1	4		3	2
Ratte	4	3	2	2	1	2	3
Mensch	5			5		4	
Maus	6		3	3	2	5	1
Hund	7	4	5	7	3	6	
Kaninchen	8	5	6	9			6
Ziege	9	6	7	8			5
Pferd			8				
Taube			9	10			

Demnach sind Katze und Affe sehr phosgenempfindlich, während andererseits Kaninchen, Pferd und Taube sehr phosgenresistent sind; (die letztgenannten Tierarten ertragen etwa 7 mal so hohe Dosen wie die erstgenannten).

Der Mensch gehört mit dem Hund, der Maus und der Ratte in den mittleren Empfindlichkeitsbereich.

3. Therapieversuche und ihre Ergebnisse
bei der Phosgenvergiftung

	Therap iemaßnahme	Phosgen- dosis (ppm min)	Spezies	Effekt	Autor
3.1	Aderlaß	500-800 ml	Mensch	gut	Hegler 1928
	Aderlaß	?	Hund	Mortalität verschlechtert	Patt 1946
	Aderlaß	1 %	Hund	Mortalität um 15 % gesenkt	Underhill 1920
	Aderlaß	1 %	Hund	Mortalität um 2 % gesenkt	Bunting 1943
	Aderlaß	0,5 %	Hund	Mortalität um 7 % gesenkt	Ivy 1942
	Aderlaß + i.v. Infusion 0,95 % NaCl	1 %	Hund	Mortalität um 30 % gesenkt	Underhill 1920
	Aderlaß + Infusion	?	Hund	Mortalität größer	Patt 1946
3.2	Aderlaß + Strophanthin 1/4 mg	10 ml/kg	Katze	günstig	Laqueur 1921
	<u>Adrenergika</u>				
	Adrenalin	?	?	keiner	Tobias 1944
	Adrenergika	?	?	keiner	Gerard 1943
	Adrenergika	?	?	keiner	Ivy 1943
	Amphetamin	?	?	keiner	Tobias 1944
	Ephedrin	?	Hund	Mortalität größer	Freeman 1945

	Therapiemaßnahme	Phosgen- dosis (ppm min)	Spezies	Effekt	Autor				
3.3	Adrenolytika	?	?	keiner	Gerard	1943			
	Adrenolytika	?	?	keiner	Lockwood	1944			
3.4	Ammoniak	2-3 cm ³ / 100 ml A1- kohol in- haliert	Katze	keiner	Laqueur	1921			
3.5	Äthylamin	?	Katze	keiner	Laqueur	1921			
3.6	<u>Antihistaminika</u>								
	ungenannt	?	Mensch	keiner	Henschler	1963			
	Thymoxiäthyl- diäthylamin	?	Verschiedene	Mortalität verschieden stark vermindert	Bruner	1945			
	Thymoxiäthyl- diäthylamin	?	Verschiedene	Mortalität verschieden stark vermindert	Gerard	1944			
	Thymoxiäthyl- diäthylamin	?	Verschiedene	Mortalität verschieden stark vermindert	Ivy	1944			
	Thymoxiäthyl- diäthylamin	?	Verschiedene	Mortalität verschieden stark vermindert	Trethewie	1943			
	Thymoxiäthyl- diäthylamin	?	Ziegen, Hunde, Kaninchen	keiner	Freeman	1945			
	ungenannt	?	Maus	keiner	Freeman	1945			
	ungenannt	?	Maus	gut	Freeman	1945			

	Therapiemaßnahme	Phosgen- dosis (ppm min)	Spezies	Effekt	Autor
3.7	<u>Antikoagulantien</u> ungenannt Heparin Heparin Heparin	? ? ? ?	Hund, Maus ? ? ?	wirkungslos kein Einfluß auf Mortalität kein Einfluß auf Mortalität keiner	Gerard 1943 Ravdin 1942 Williams 1941 Patt 1946
3.8	<u>Antiserum</u> aus <u>Lungenextrakt</u> phosgenbehand. Meerschweinchen	275	Meerschwein- chen	Überleben oder Anaphylaxie	Ong 1972
3.9	<u>Asthmolysin</u>	600	Katze	keiner	Laqueur 1921
3.10	<u>Atebrin</u>	?	?	keiner	Patt 1946
3.11	<u>Atophan</u>	?	Katze	keiner	Laqueur 1921
3.12	<u>Cholinergika</u> ungenannte ungenannt Pilocarpin	? ? 600	? ? Katze	keiner keiner keiner	Gerard 1942 Lockwood 1942 Laqueur 1921

	Therapiemaßnahme	Phosgen- dosis (ppm min)	Spezies	Effekt	Autor
3.13	<u>Calcium</u> Calcium-Chlorid 0,167 g/kg sofort bis 29h post inh. Calcium-Chlorid 0,167 g/kg sofort bis 2h post inh. Calcium-Jonen 0,167-0,21 g/kg prae inh. Calcium-Chlorid prae u. post inh. Calcium post inh. Calcium-Gluamat+) 1ml(10%) Calcium-Lactobionat) g/kg Calcium	190-225 LCT ₁₀₀ 190-300 ? ? 50-500 400	Katze Katze Katze Katze ? Ratte Ratte	Mortalität um 20 % gesenkt Mortalität um 30 % gesenkt günstig günstig keiner Ödemrückbildung beschleunigt keiner	 Laqueur 1921 Courtice 1942 Rothlin 1940 Diller-Kimmerle 1971
3.14	<u>Diuretika</u> ungenannt ? post inh. Mersalyl ? post inh. Furosemid 2-5 mg/kg prae+post inh. Furosemid 2-5 mg/kg post inh. Furosemid 0,05 mg post inh.	? ? 360 360 400	Hund Hund Maus Maus Ratte	keiner keiner Mortalität gesenkt Ödemhemmung, aber gleiche Mortalität keiner	Gerard 1944 Calder 1942 Gruner 1972 Gruner 1972 Diller-Kimmerle 1971

	Therapiemaßnahme	Phosgen- dosis (ppm min)	Spezies	Effekt	Autor
3.15	<u>Dursten</u> 13-36 h prae inh. post inh.	?	Kaninchen	günstig	Cameron 1946
			Kaninchen	günstig	Calder 1942
			Maus, Ratte	günstig	Lockwood 1944
			Hund	kein Effekt	Gerard 1944
			Hund	kein Effekt	Gerard 1944
3.16	<u>Gerinnungsfördernde Substanzen</u> {-Aminocapron- säure Tachostyptan {-Aminocapron- säure + Tach- chtyptan	200-300	Maus	Mortalität unverändert, Überlebenszeit verkürzt, Ödeme vermindert	Gruner 1972
			Maus	Mortalität gering gesenkt, Überlebenszeit unverändert	Gruner 1972
			Maus	Mortalität unverändert, Überlebenszeit verlängert, Ödeme vermindert	Gruner 1972
3.17	Glucose Glucose 25 % 15-30 ml/kg i.v. 3-6h post inh.	1600 1600	Katze Kaninchen (naß gefüttert)	keiner geringe Mortalität (50% statt 100%)	Laqueur 1921

Therapiemaßnahme	Phosgen- dosis (ppm min)	Spezies	Effekt	Autor
3.18 <u>Glukokortikoide</u>				
Dexamethason- isonicotinat	(15-30 Hübe sof. post exp.	Ratte	Mortalität 20 % gesenkt Ödemvermind. bis 55 %	Brand 1971
	(6-10 Hübe sof. post exp.	Maus	Ödemvermind. bis 57 %	
	(6-10 Hübe sof. post exp.	Kaninchen	Ödemvermind. bis 57 %	
	(6-10 Hübe 1-2h post exp.	Maus	geringe Ödemvermind.	
	(6-10 Hübe sof. post u. mehrf. wiederholt in 1-2h)	Maus Ratte	Ödemverstärkung bis 70 %	
Dexamethason- isonicotinat	(6 Hübe sof. post exp.	Ratte	Überlebenszeit um 10 % verlängert	Wimmer 1972
	(6 Hübe sof. post exp.	Ratte	Ödemvermind. 20 %	
	(6 Hübe post expos. mehrfach	Ratte	Ödemverstärkung	
	(1,5mg/kg ip 3oh prae exp.	Maus	Mortalität 20 % erhöht	
6-Methyl- prednisolon	(mg/kg ip 3oh prae exp.	Maus	Mortalität 10 % gesenkt	Gruner 1972
	(1,5mg/kg ip 2h post exp.	Maus	kein Effekt	
	(5 mg/kg ip 23h post exp.	Maus	Ödem vermindert	
	(10 mg/kg ip 3h post exp.	Maus	Mortalität 20 % gesenkt	
	(2x1,5mg/kg ip post exp.	Maus	Mortalität 20 % gesenkt	
	(2x10mg/kg ip post exp.	Maus	Mortalität 20 % erhöht	
	5mg i.v. 15'u.5 ^h post exp.	Hund	keiner	Diller-Kimmer- 1971

Therapiemaßnahme		Phosgen- dosis (ppm min)	Spezies	Effekt	Autor
3.19	Hexamethylentetramin (Utropin)				
	HMT 0,125 g/kg sc 30' prae inh.	LCT ₁₀₀	Maus	Mortalität 30 % gesenkt	)
	HMT 2,0 g/kg sc 30' prae inh.	LCT ₇₅	Maus	Mortalität 70 % gesenkt	) Porembskij 1940
	HMT 0,06 g/kg sc 30' prae inh.	1000	Ratte	Mortalität 30 % gesenkt	)
	HMT 0,5 g/kg sc 30' prae inh.	1000	Ratte	Mortalität 100 % gesenkt	) Schultz 1945
	HMT 0,125 g/kg ip 50' prae inh.	350	Ratte	Mortalität 25 % gesenkt	)
	HMT 0,125 g/kg ip 50' prae inh.	1100	Ratte	Mortalität 50 % gesenkt	)
	HMT 0,2 g/kg po 2' prae inh.	1200	Ratte	kein Effekt	)
	HMT 0,125 g/kg po 30' prae inh.	1750	Ratte	Mortalität 50 % gesenkt	) Shils 1943
	HMT 1,0 g/kg po 60' prae inh.	1600	Ratte	Mortalität 90 % gesenkt	)
	HMT 0,15 g/kg iv 3-17' prae inh.	3000	Kaninchen	Mortalität 90 % gesenkt	)
	HMT 10 % Aerosol 2-8 ^h prae inh.	750	Katze	Mortalität 100 % gesenkt	Bickenbach 1943
	HMT 2,0 g/kg iv 1 ^h prae inh.	12000	Hund	Mortalität 90 % gesenkt	Karel-Weston 1945
	HMT 0,06 g/kg iv 3' prae inh.	1400	Mensch	Mortalität 100 % gesenkt	)
	HMT 0,06 g/kg po 6' prae inh.	1400	Mensch	kein Effekt	) Bickenbach 1943

	Therapiemaßnahme	Phosgen- dosis (ppm min)	Spezies	Effekt	Autor
	HMT	LCT ₁₀₀	Ratte, Maus	kein Effekt	Gerard 1948
	HMT	600	Ratte	kein Effekt	Diller- Kimmerle 1975
	HMT	125	Kaninchen	Vermehrtes Lungenödem	Frosolono 1978
	HMT	3000	Kaninchen	kein Effekt	)
	HMT	3600	Kaninchen	Mortalität 30 % gesenkt	) Shils 1943
	HMT	960	Kaninchen	kein Effekt	)
	HMT	2400	Hund	kein Effekt	Schultz 1945
	HMT	LCT ₁₀₀	Hund	kein Effekt	Ravdin 1942
	HMT	LCT ₁₀₀	Hund	kein Effekt	Karel-Weston 1946
	HMT	560	Mensch	kein Effekt	)
	HMT	1400	Mensch	kein Effekt	) Bickenbach 1943
3.20	Histamin	?	?	keiner	Patt 1946
	Histamin	?	?	keiner	Cordier 1943
	Histamin	?	?	keiner	Gerard 1943
	Histamin	?	?	keiner	Ivy 1942
3.21	Histaminase	?	?	keiner	Patt 1946

Therapiemaßnahme		Phosgen- dosis (ppm min)	Spezies	Effekt	Autor
3.22	Körperliche Ruhe, im Vergleich zu:				
	30' Tretmühle (3 Mph) p.i.		Hund	keiner	Fegler 1941
	15' Tretmühle (18rpm) 1/2 - 8 h p.i.	LTC ₅₀	Ratte	keiner	Ritchie 1943
	wiederholtes Schwimmen 15' pder 25' oder 150' lang sof. bis 3 h p.i.)	800-1200 (Diphosgen) 4000-5000 (Diphosgen)	Maus, Ratte Hund	(geringere Überlebensrate (gegenüber leichter Anstreng.) (in den ersten beiden Std.) (größere Überlebensrate gegen- (über starker Anstrengung bes) (im Ödemstadium)	Gerard 1942
	30' Tretmühle (3 Mph) 1-4 h p.i.	LTC ₇₅	Hund	keiner	Ivy 1943

	Therapiemaßnahme		Phosgen- dosis (ppm min)	Spezies	Effekt	Autor
3.23	NaCl hyperosmolar	post exp.	?	?	Befundverschlechterung	Laqueur 1921
3.24	<u>Narcotika-Sedativa</u>					
	Äther/Öl	2 ml i.m. ?	2700	Hund	48 ^h -Mortalität um 20 % gesenkt	Freeman 1945
	Äther/Öl	2 ml i.m. 1-5 ^h post inh.	2700	Hund	48 ^h -Mortalität um 30 % gesenkt	Freeman 1945
	Avertin	?	LTC ₅₀	Hund	Mortalität um 60 % gesenkt	Koontz 1933
	Chlorpromazin	?	?	Mensch	keiner	)
	Chlorpromazin	?	?	Ratte, Maus	keiner	)
	Chlorpromazin	?	?	Ratte, Maus	Mortalität um 40 % gesenkt, Überlebenszeitverlängerung	) Henschler 1963
	Kaliumbromid	0,33 mg/kg	?	Ziege	Symptomatik u. Mortalität gebessert	Mace 1942
	Natrium-Barbital	0,1-0,15 mg/kg ?	?	Ziege	keiner	Mace 1942
	Pentobarbital	?	?	Hund	Mortalität um 8 % gesteig.	Freeman 1945
	Morphinsulfat	2,2 mg/kg 1+5 ^h p.i.	2700 (135 ppmx20')	Hund	Mortalität um 15 % gesenkt	Freeman 1945
	Morphinsulfat	?	?	Ratte, Hund	keiner	Gerard 1942

	Therapiemaßnahme	Phosgen- dosis (ppm min)	Spezies	Effekt	Autor
3.25	Novocain	post exp.	Katze	keiner	Laqueur 1921
3.26	Phenylbutazon	post exp.	Maus	keiner	Henschler 1961
3.27	Pitressin	prae u. post exp.	Maus	Mortalität gesenkt	Gerard 1944
3.28	Plasmainfusion 9-13 ml/kg Plasmainfusion	2.500 ?	Hund Hund, Ziege	keiner Befundverschlechterung	Ivy 1942 Courtice 1942
3.29	Prostaglandin E ₁	1ug/kg/min 30'-5 h p.i.	Kaninchen	deutliche Ödemverminderung	Frosolono 1978
3.30	Reparil	0,5 ml 3+5 ^h post exp.	Ratte	höhere Mortalität	Diller- Kimmerle 1971
3.31	Salicylsäure	post. exp.	Katze	keiner	Laqueur 1921

	Therapiemaßnahme	Phosgen- dosis (ppm min)	Spezies	Effekt	Autor
3.32	<u>Sauerstoff</u>				
	60-80 % pernasal	?	Ratte	keiner	Bunting 1943
	40 % pernasal	?	Hund	höhere Mortalität	Lockwood 1943
	50 % pernasal	?	Hund	Mortalitätssenkung (20%)	Underhill 1920
	60 % pernasal	?	Hund	Mortalitätssenkung (20%)	Bunting 1943
	60 % pernasal	?	Hund	Mortalitätssenkung	Ivy 1943
	50-70 % pernasal	?	Hund	48 ^h Mortalität unverändert 4 Tage Mortalität 12 % niedriger	Gerard 1943
	70-80 % pernasal	?	Hund	Mortalitätssenkung (15%)	Gerard 1943
	80 % pernasal	?	Hund	höhere Mortalität	Lockwood 1943
	95 % pernasal	?	Hund	(48 ^h Mortalität niedriger (25 %) (10 Tage-Mortalität höher (25 %)	)))) Lockwood 1943
	100 % pernasal	?	Hund	höhere Mortalität (35%)	Ivy 1943
	35 % (Zelt)	?	Mensch	keiner	Longcope 1945
	40 % (Maske)	?	Mensch	Zyanoseminderung	Gilchrist 1926
	60-100 % (Maske)	?	Mensch	Linderung d. Atemnot, verbesserte Pa O ₂	Longcope 1945
	subcutan, i.v.	?	Ziege, Hund, Kaninchen	keiner	Alexander 1942
	intrathorakal	?	Ziege, Hund, Kaninchen	keiner	Lockwood 1944
	(70%:30%) pernasal	?	Hund	niedr. Mortalität (20%)	Freeman 1945
	i.v.	?	Ziege, Hund, Kaninchen	Lungenembolien	Alexander 1942 Gerard 1943

Therapiemaßnahme		Phosgen- dosis (ppm min)	Spezies	Effekt	Autor
3.33	Silikonaerosole i.v.		Ratte, Maus	keiner	Henschler 1959
3.34	<u>Spasmolytika</u> Euphyllin 0,5 ml i.v. stündl. p.i. Euphyllin Theophyllin 0,24 1 u. 5 ^h p.i. Papaverin 6 mg/kg sc 1 u. alle 4 ^h p.i. Demerol 10 mg/kg 1 u. alle 5 ^h p.i. Thymoxy-äthyl-Dime- thylamin " " prophylaktisch) " " post inh.) " ")	400	Ratte	höhere Mortalität	Diller- Kimmerle 1971
			Kaninchen	niedrigere Mortalität	Frosolono 1978
			Hund	keiner	)))
		2.700	Hund	geringere Mortalität	)Freeman 1945)))
			Hund	keiner	)))
			Meerschwein- chen Hund, Katze Maus	guter Effekt keiner (sehr gut)keiner	Trethewie 1943 Ivy 1944)Gerard 1944)
3.35	Sympathektomie Sympathektomie			keiner keiner	Gerard 1943 Ivy 1943
3.36	Temperaturänderung + 5 bis + 30 ° C	2700	Hund	etwas geringere Mortalität bei niedrigeren Temperat.	Freeman 1945
	Temperaturänderung - 8 bzw. + 27 ° C		Maus	wesentliche geringere Mortalität bei -8	Cuccinell 1974
3.37	Trasyol 1 ml stündl. p.i.	400	Ratte	keiner	Diller-Kimmerle 1971

	Therapiemaßnahme	Phosgen- dosis (ppm min)	Spezies	Effekt	Autor
3.38	Tromcardin (K-Mg-Asparaginat) 70 mg-500 mg/kg p.i.	340	Maus	fast vollständige Ödem- hemmung	Gruner 1972
3.39	Überdruckbeatmung post exp.				
	cont. 6-20 cm WS	120-140	Meerschwein.	niedrigere Mortalität (25%)	Chadwick 1943
	cont. 8 cm WS	340-540	Meerschwein.	keiner	Fenn 1944
	Luft bis 2,4 cm WS (frühzeitig)	260	Ratte	Ödemminde- rung (bis 25%)	Marly 1970
	exp. 6-8 cm WS	400	Hund	Ödemver- stärkung	Freeman 1943
	exp. 6-8 cm WS	700	Hund	Ödemver- stärkung	
	exp. bis 4 cm WS	1300	und	kein Effekt	Ivy 1943
	cont. bis 5 cm WS	1300	Hund	Ödemver- stärkung	
	O ₂ exp. 4-6 cm WS	2000	Hund	höhere Mor- talität (40%)	Bruner 1943
	cont. bis 20 cm WS	2000	Hund	Ödemver- stärkung	Bunting 1944
	O ₂ exp. 4-6 cm WS	2250	Hund	Ödemver- minderung, aber höhere Mor- talität	Bruner 1943
	exp. bis 6 cm WS	2700	Hund	höhere Mor- talität	Freeman 1943
	exp. 4 cm WS	2700	Hund	Ödemver- minderung	Ivy 1943
	cont. 3 cm WS	2700	Hund	Ödemver- minderung (50%)	Gerard 1944
	O ₂ exp. 4-6 cm WS	2800	Hund	Ödemver- minderung, aber höhere Mor- talität (25%)	Bruner 1947
	O ₂ 60 - 100 %		Mensch	günstig	Patt 1945
	O ₂		Mensch	Anstieg d. aPO ₂	Loncope 1945
	O ₂ PEEP		Mensch	günstig	Andrieu 1959
	(8-10 cm WS)		Mensch	Lebensrettend	Handels 1976

	Therapiemaßnahme	Phosgen- dosis (ppm min)	Spezies	Effekt	Autor
3.40	Vagolyse				
	Atropin	?	?	keiner	Freeman 1942
	Atropin	?	?	keiner	Ivy 1942
	Atropin	?	?	keiner	Laqueur 1921
	Atropin	?	?	keiner	Lockwood 1944
	Atropin	0,3-0,9 mg/kg prae u. post inh.	Katze	keiner	Laqueur 1921
	Atropin	?	Ratte	keiner	Laqueur 1921
	Atropin	?	Ratte	keiner	Coman 1947
	Atropin	?	Ratte	keiner	Coman 1947
	Atropin	?	Hund	Senkung der Mortalität um 8 %	Freeman 1944
	Vagotomie	bilateral	Katze	Ödemverminderung	Laqueur 1921
	Vagotomie	bilateral	Hund	keiner	Gerard 1942
	Vagotomie	bilateral	Hund	keiner	Ivy 1942
	Vagotomie	bilateral	Hund	keiner	Lockwood 1943
	Vagotomie	bilateral	Hund	keiner	Vedder 1943
	Vagotomie	bilateral	Hund	keiner	Coman 1947
	Vagotomie	bilateral	Katze	keiner	Laqueur 1921
	Vagotomie	bilateral	Hund	keiner	Coman 1947
3.41	Vitamine				
	A + D	900	Ratte	keiner	Diller-Kimmerle 1976
	(5 ml Vogan 0,25 % Evion 2 %)				

	Therapiemaßnahme	Phosgen- dosis (ppm min)	Spezies	Effekt	Autor	
C	))) prae + post) inh.) (Hesperidin)			keiner	Gerard	1943
D				keiner	Tobias	1945
P				keiner	Gerard	1943
K				keiner	Gerard	1943

3.42 Analyse der zusammengestellten Therapieversuche

Die vorangehenden Tabellen enthalten nur wenige klinische Beobachtungen am Menschen. Der Grund dafür liegt in der Unsicherheit solcher Berichte: Die Phosgendosis ist durchweg unbekannt, Vergleiche mit ähnlich schweren Fällen ohne Therapie fehlen. Schließlich macht die geringe Letalität der Phosgenvergiftung von 1-3 % eine Beurteilung therapeutischer Maßnahmen sehr schwierig. Andererseits können Therapieerfolge bei anderen Formen des Lungenödems auf das toxische Lungenödem nicht übertragen werden (HENSCHLER): Das toxische Lungenödem nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als hier anatomisch nachweisbare Defekte der Blut-Luftschranke vorliegen (SCHULTZ, DILLER).

Die Aussagen von Tierversuchen sind zwar exakter, aber sehr von den jeweiligen Versuchsbedingungen abhängig. Rückschlüsse auf den Menschen sind stets problematisch.

Für die Beurteilung der einzelnen Therapiemaßnahmen sollen hier sowohl tierexperimentelle Ergebnisse als auch klinische Beobachtungen berücksichtigt werden und gegeneinander abgewogen werden.

Aderlässe standen früher im Mittelpunkt der klinischen Therapie der Phosgenvergiftung, oft kombiniert mit der Injektion oder Infusion hypertoner Lösungen. Immer wieder wurde über eindrucksvolle subjektive Befundbesserung berichtet. Dagegen zeigen Tierversuche mit Aderlässen -auch in Kombination mit Infusionen- zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Phosgenintoxikation uneinheitliche Resultate: Der überzeugende Nachweis verminderten Lungenödems, geringerer Mortalität oder verlängerter Überlebenszeit konnte nicht erbracht werden. Heutzutage dürfte die Senkung des ZVD, bzw. die Senkung des erst präterminal ansteigenden Pulmonalisdrukkes auf subtilere Weise, z.B. durch venöses Pooling mit Nitroglycerin, zu erreichen sein, als durch Aderlässe.

Der Wert von Sauerstoffapplikationen bei der Phosgenvergiftung wurde schon frühzeitig durch die Kliniker erkannt: Zyanose, Dyspnoe und arterielle Sauerstoffsättigung bessern sich oft danach fast schlagartig. Tierversuche ergaben jedoch uneinheitliche Resultate. Bei ausgeprägtem Lungenödem kann offenbar auch die Therapie mit 100 %igem Sauerstoff keine Besserung mehr bringen.

Vor Überdruckbeatmung hat man früher gewarnt, wegen der Gefahr von Lungenrissen mit nachfolgendem Pneumothorax. Apparativen Verbesserungen haben hier offensichtlich zu einem Wandel geführt: Die neuen klinischen Erfahrungen beim Menschen sind hier eindrucksvoll. Tierversuche an der Ratte ergaben ebenfalls günstige Resultate. Beim Hund dagegen sind die Therapieeffekte uneinheitlich. Hier scheinen nur niedrige Überdrucke -unter 4 cm WS- günstig zu sein.

Körperliche Ruhe ist bei jeder Form des Lungenödems für den Kliniker eine Selbstverständlichkeit, denn körperliche Arbeit vergrößert den Sauerstoffbedarf. Außerdem kann die mit körperlicher Arbeit verbundene stärkere Ventilation beim Vorliegen eiweißhaltiger Ödemflüssigkeit in den Atemwegen zur Schaumbildung führen, und damit zu mechanischer Obstuktion. Die Ergebnisse von Tierexperimenten lassen hier stärker differenzieren: Leichte Arbeit in der Frühphase der Phosgenvergiftung ist offenbar unschädlich, Es ist sogar eine Senkung der Mortalität beobachtet worden (durch Ausschüttung von Katecholaminen oder durch Umverteilung des Blutes in die Arbeitsmuskulatur?). Nur erschöpfende Arbeit bzw. körperliche Anstrengung in der manifesten Ödemphase haben sich beim Tier als schädlich erwiesen.

Vor allem zur Sedation, und damit zur Senkung des Sauerstoffbedarfes, sind beim Lungenödem immer wieder Sedativa bzw. Narkotika empfohlen worden. Leider wird deren Nutzen häufig durch zentrale Atemdepression eingeschränkt, besonders bei den Opioiden. Viele Kliniker raten deshalb vom Morphingebrauch beim toxischen Lungenödem ab. Die Tierversuche mit Sedativa und Narkotika sind nicht eindeutig, und im übrigen wegen großer Differenzen in der Speziesempfindlichkeit besonders schwer auf den Menschen zu reproduzieren.

Calziuminjektionen werden von klinischer Seite stets zur Kapillarabdichtung der Lungengefäße beim nichttoxischen Lungenödem empfohlen. Beim toxischen Lungenödem muß diese Maßnahme auf Skepsis stoßen, liegen hier doch anatomisch nachweisbare Defekte vor, die sich kaum mehr abdichten lassen. Die Tierversuche haben unterschiedliche Ergebnisse erbracht. Früheren günstigen Berichten stehen negative Erfahrungen aus jüngerer Zeit gegenüber.

Glukokorticoide werden in höchsten (pharmakodynamischen) Dosen erfolgreich bei der Schocklunge eingesetzt. Als Wirkmechanismus werden genannt: Hemmung der Prostaglandinliberation, Hemmung der leukozytären Kininfreisetzung, allgemeine Hemmung der Proteolyse und Stabilisierung der Mucopolysaccharide mit entsprechender Stabilisierung der Kapillarpermeabilität. Auch bei einem klinischen Fall einer Phosgenintoxikation wurde ein günstiger Effekt durch Glukokortikoide beobachtet. In Tierversuchen führen hohe Dosen von Glukokortikoiden ebenfalls zur Ödemverminderung und Mortalitätssenkung.

Andere entzündungshemmende und gefäßabdichtende Substanzen wie Salicylsäure, Reparil oder Rutin ergaben keine Therapieerfolge bei der tierexperimentellen Phosgenvergiftung.

Auf das HMT-Mißverständnis hat kürzlich DILLER hingewiesen. Hexametylentetramin= Urotropin in hohen Dosen schützt nachgewiesener Maßen Mensch und Tier gegen eine **n a c h f o l - g e n d e** tödliche Phosgendosis. Für praktische Belange ist dies jedoch bedeutungslos, da einerseits HMT keineswegs nebenwirkungsfrei ist, andererseits geeignete Atemschutzgeräte einen besseren, weil absoluten Schutz gegen Phosgen gewährleisten. Ein überzeugender therapeutischer Effekt von HMT-Gaben nach der Phosgeninhalation konnte tierexperimentell nicht nachgewiesen werden. Vereinzelt klinische Erfolgsberichte sind aus vielerlei Gründen nicht überzeugend. Es gibt deshalb keine Indikation für die Verwendung von HMT bei Prophylaxe oder Therapie der Phosgenvergiftung.

Andere Substanzen wie Äthylamin oder Ammoniak, die eine chemische Neutralisation des Phosgens versprechen, haben bei der Therapie der tierexperimentellen Phosgenvergiftung ebenfalls versagt. Anders scheinen die Verhältnisse beim Trispuffer zu liegen, der beim toxischen Lungenödem nach Nitrosegase gute Therapieerfolge gebracht hat (HENSCHLER).

Da das klinische Bild bei schwerer Phosgenvergiftung oft an eine Bronchospastik denken läßt, hat man frühzeitig Vagolytika, Vagotomie Adrenergika und Spasmolytika erprobt. Der von LAQUEUR im Tierexperiment beschriebene präventive Effekt einer Vagotomie vor der Phosgeninhalation konnte von späteren Untersuchern nicht bestätigt werden.

Nach der Phosgeninhalation haben Vagotomie, Atropin und Adrenergika die Mortalität nicht senken können. Spasmolytika wie Euphyllin und Papaverin ergaben im Tierversuch uneinheitliche Ergebnisse.

Die Freisetzung von Histamin und anderen gefäßaktiven Substanzen spielt bei der Phosgenvergiftung offenbar keine wesentliche Rolle, wie Tierversuche mit einseitiger Lungenexposition, bzw. Shunt-Tieren gezeigt haben. Dementsprechend haben die Tierversuche mit Antihistaminika oder Histaminase keinen überzeugenden Therapieerfolg gezeitigt.

Auch Gerinnungsfaktoren spielen bei der Phosgenintoxikation offenbar nur eine untergeordnete Rolle. In der tierexperimentellen Frühphase scheinen gerinnungsfördernde Substanzen wie Epsilon-Aminocapronsäure und Tachostyptan (nicht jedoch Vitamin K) günstig zu wirken. Geht man von der Hypothese aus, daß der intravasale Fibrinfilz stabilisiert wird, erscheint auch die Unwirksamkeit von Vit K verständlich, da Vit K über die Lebersynthese erst nach ca. 36 Stunden einen Anstieg an gerinnungsaktiven Faktoren induziert.

Da man in der Spätphase der Phosgenvergiftung gelegentlich Mikrothromben in den Lungenkapillaren findet, hat man im Tierexperiment Antikoagulantien therapeutisch überprüft. Die Therapie blieb erfolglos.

Erfolgversprechend sind dagegen Tierversuche mit Prostaglandin E 1 und mit Tromcardin verlaufen. Eine Absicherung dieser Ergebnisse im Tierexperiment und falls erfolgreich in der nachfolgenden klinischen Erprobung beim Menschen wäre wünschenswert.

3.43 Schlußfolgerungen für die Therapie der Phosgenvergiftung.

Eine spezifische Therapie der Phosgenvergiftung gibt es bislang leider nicht.

Vielmehr müssen wir mit symptomatischen Maßnahmen auskommen. Die frühzeitige Applikation von Glukocorticoiden und die Sauerstoffüberdruckbeatmung haben hier wohl die größte Bedeutung. Daneben dürften körperliche Ruhe, Epsilon-Aminokapronsäure und die Korrektur des Säure-Basen-Haushaltes mit TRIS-Puffer günstig wirken. Die Wirksamkeit von Prostaglandin E 1 und Tromcardin bedarf noch der Verifizierung.

(Im Einzelfall können natürlich noch weitere symptomatische Maßnahmen notwendig sein, wie die Applikation von Antitussiva, Broncholytica, Sedativa, Herzglykoside, Elektrolyt- und Flüssigkeitsausgleich und Bronchialabsaugung.)

4. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ALEXANDER, R.

Zit. n. Bruner, H.D., Coman, D.R.

Siehe Literaturverzeichnis Nr. 13.

2. ANDRIEU, J.R.

Zit. n. Wirth, W., Hecht, S., Gloxhuber, Ch.

Siehe Literaturverzeichnis Nr. 157.

3. BECKER, W., SCHUMANN, H.

Kampfstoffwirkung und Heilung. Wehr und Wissenschaft,
26, 61 (1914).

4. BELM, P.

Zit. n. Laqueur, E., Magnus, R.

Siehe Literaturverzeichnis Nr. 92.

5. BEST, C.H.

Report on the experimental treatment of phosgene
poisoning. Canada, Extra-mural report, Nov. 1940.
Unveröffentlicht.

6. BG Chemie

Merkblatt der Berufsgenossenschaft der chemischen
Industrie. Phosgen, 4 (1976).

7. BICKENBACH, O.

Brief an den Generalbevollmächtigten des Führers des
Sanitäts- und Gesundheitswesens, Generalstabsarzt Prof.
Dr. Brand, Berlin.

Aus dem Beweismaterial des Office of chief of counsel
for war crimes. (1947).

Unveröffentlicht.

8. BOERNER, D.

Gerinnungsfördernde Stoffe zur Behandlung toxischer
Lungenödeme. Wiederbelebung-Organersatz-Intensivmedizin,
8 91-104 (1971).

9. BOX, G.E.P., COLUMBINE, H.
The relationship between survival time and dosage with certain toxic agents. Br.J.Pharmacol. 2 27 (1947).
10. BOX, G.E.P., COLUMBINE, H.
The effect of exposure to sub-lethal doses of phosgene on the subsequent LC_{50} for rats and mice. Br. J. Pharmacol. 2 38 (1947).
11. BOYD, E.M., WILLIAM, F.P.
Respiratory tract fluid and inhalation of phosgene. Am. J. Pharmacol. 12 726-736 (1960).
12. BRAND, P.
Der Einfluß einer inhalativen Dexamethasonisonicotinat-Therapie auf toxische Lungenödeme nach Phosgenvergiftung. Med. Inaug. Diss. Würzburg (1971).
13. BRUNER, H.D., COMAN, D.R.
The pathologic anatomy of phosgene poisoning in relation to the pathologic physiology. Fasciculus on chemical warfare medicine, II, Respiratory tract. Division of medical sciences of the national research council. Washington D.C. ~~234-330~~ (1945).
14. BRUNER, H.D.
The use of oxygene in the phosgene poisoning. Fasciculus on chemical warfare medicine, II, Respiratory tract. Division of medical sciences of the national research council. 607-663 (1945).
15. BUCKUP, H.
Taschenbuch der Arbeitsmedizin. Thieme-Verlag, Stuttgart. 197-198 (1957).
16. BUNTING, H.
A study of venesection, saline infusion and plasma infusion in the treatment of phosgene poisoning. Report of April. (1943).
Unveröffentlichter Bericht des Committee on Treatment of Gas Casualties, USA.

17. BÜSCHER, H., HERMANN, O., HIMMELHUBER, W.
Grün- und Gelbkreuz. Hamburg (1932).
18. CALDER, R.M.
The toxicity of various war gases for the ciliated
epithelium of the trachea. Porton Report (1942).
Unveröffentlicht.
19. CALDER, R..
The effect of previous dehydration on the mortality
from phosgene poisoning. Porton Report (1942).
Unveröffentlicht.
20. CALDER, R.M.
The treatment of phosgene poisoning by a mercurial
diuretic (Mersalyl). Porton Report (1942).
Unveröffentlicht.
21. CAMERON, G.R., COURTICE, F.C.
The production and removal of oedema fluid in the
lung after exposure to carbonyl chloride (phosgene).
J. Physiol.(Lond.) 105 175-185 (1946).
22. CAMERON, G.R., FOSS, G.L.
Effect of low concentrations of phosgene repeated for
5 hours on 5 consecutive days in groups of different
animals. Porton Report (1941).
Unveröffentlicht.
23. CAMERON, G.R., FOSS, G.L.
Effect of exposing different animals to low concen-
trations of phosgene for 5 hours on 5 consecutive
days. Porton Report (1942)
24. CAMERON, G.R., FOSS, G.L.
Effect of exposing different animals to a low concen-
tration of phosgene. Porton Report (1942).
Unveröffentlicht.
25. CHADWIK, F.S.
Zit. n. Patt, H.M.
Siehe Literaturverzeichnis Nr. 117.

26. CHASIS, A.

Phosgene: Review of literature on the effect to exposure in man and experimental animals. Unclassified report. USA (1944).

Zit. n. Cucinelli, S.A.

Siehe Literaturverzeichnis Nr.36

27. CHEMICAL BOARD

Notes on meeting of the lung group. England (1942).
Unveröffentlicht.

28. CHEMICAL-INDUSTRY

Safety and health-council of chemical Industry
Association, London. Phosgene, London(1975).

29. CLAY, J.R., ROSSING, R.R.

Histopathology of exposure to phosgene.
Arch. Pathol. Lab. Med. 78 544 (1964).

30. COMAN, D.R.

Studies on experimental phosgene poisoning.
Am. J. Pathol. 23 1037 (1947).

31. CORDIER, D.G.

Effect of daily exposure to low concentrations of
phosgene for ten minutes, during several consecutive
weeks. Extra-mural research, England (1942).
Unveröffentlicht.

32. CORDIER, D.G.

Effect of daily exposure to low concentrations of
phosgene for ten minutes, during several consecutive
days, on groups of cats and guinea pigs. Extra-mural
research, England (1942). Unveröffentlicht.

33. CORDIER, D.G.

Histaminase in the treatment of phosgenized guinea
pigs. Extra-mural research, England (1943).
Unveröffentlicht.

34. CORDIER, D.G.

Disturbances in the acid-base equilibrium during the development of experimental pulmonary edema. Second report: Acidosis in the course of acute phosgene poisoning. Extra-mural research, England (1942).

Unveröffentlicht.

35. COON, J.M.

Phosgene, special studies. O.S.R.D. report No 4637. USA (1945).

Unveröffentlicht.

36. CUCINELL, S.A.

Review of the toxicity of long-term phosgene exposure. Arch. Environ. Health. 28 272-275 (1974).

37. DALY, J. de B.

A biochemical study of isolated perfused lungs with special reference to the effects of phosgene.

Q. J. Exp. Physiol. 33 215 (1946).

38. DAUNDERER, M., WEGER, F.

Erste Hilfe bei Vergiftungen. Springer-Verlag, Berlin-Wien-New York 145-146 (1975).

39. DEICHMANN, W.M.B., GERARDE, H.W.

Symptomatology and therapy of toxicological emergencies. Academic Press, New York-London 323 (1964).

40. DILLER, W.F.

Empfehlungen für die Betreuung von Phosgenexponierten. Rundschrift der Fa. Bayer AG. Leverkusen (1976).

Unveröffentlicht.

41. DRILL, V.A.

The war gases. Pharmacology in medicine. McGraw-Hill Book-Company. New York-Toronto-London II 865 (1958).

42. EDGEWOOD ARSENAL

Medical research laboratory. Informal progress reports (1943, 1944).

Unveröffentlicht.

43. EHRLICHER, H.
Reizgasvergiftungen. Zentralbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz
Prophyl. 14 Heft 11 260-265 (1964).
44. EHRLICHER, H.
Reizgasvergiftungen. Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin.
Verlag Urban u. Schwarzenberg, Berlin-München-Wien.
2 339-390 (1961).
45. EHRLICHER, H.
Soforttherapie bei gewerblichen Unfällen durch chemische
Arbeitsstoffe. Ärztliche Praxis 39 2136-2140 (1972).
46. ENGLISCH, J.M.
A case of probable phosgene poisoning.
Br. Med. J. I 38 (1964).
47. FLURY, F.
Über Kampfgasvergiftungen I. Über Reizgase.
Res. Exp. Med.(Berl.) 13 12 (1921).
48. FLURY, F., ZERNICK, F.
Schädliche Gase. Springer-Verlag, Berlin 222-228 (1931).
49. FEGLER, T.
Zit. n. Longcope, W.T., Luetscher, J.A. jr.
Siehe Literaturverzeichnis Nr. 101.
50. FENN, R.J.
Zit. n. Tobias, J.M.
Siehe Literaturverzeichnis Nr. 145.
51. FREEMAN, S.
Progress report (1943).
Unveröffentlichter Bericht des Committee on Treatment
of Gas Casualties, USA,
52. FREEMAN, S., GRODINS, F.S., KOSMAN, A.J.
Treatment of phosgene poisoning. Fasciculus on chemical
warfare medicine, II, Respiratory tract.
Division of medical sciences of the national research
council. Washington D.C. 510-589 (1945).

53. FROSOLONO, M.F., PAWLOWSKI, R.
Effect of phosgene on rat-lungs after single high level exposure. I. Biochemical alterations and biochemical effects of phosgene.
Arch. Environ. Health (1975).
Running title: Biochemical effects of phosgene.
54. FROSOLONO, M.F.
Basic mechanism, diagnostic procedures and therapeutic counter measures for phosgene poisoning in lungs.
Arch. Environ. Health. Report for March 1 (1975).
55. FRUHMANN, G., JAHN, B.
Lungenödem durch Reizgase. Med. Klin. 69 22-26 (1974).
56. FRUHMANN, G.
Die Behandlung des Lungenödems nach Reizgasinhalation. Therapie der Gegenwart. 113 Jhg. 1 38-46 (1974).
57. FRUHMANN, G.
Phosgenexponierte unbedingt hospitalisieren.
Praxis-Kurier 16 24 (1976).
58. GERARD, R.W.
Reports of (1942,1943,1944)
Unveröffentlichte Berichte des Committee on Treatment of Gas Casualties, USA.
59. GERARD, R.W.
Thymoxyethyldiethylamina and pitressin in phosgene poisoning. (1944).
Unveröffentlichter Bericht des Committee on Treatment of Gas Casualties, USA.
60. GERARD, R.W.
Pitressin an dehydration in the treatment of diphosgene poisoning. (1944).
Unveröffentlichter Bericht des Committee on Treatment of Gas Casualties, USA.

61. GERARD, R.W.
Recent research on respiratory irritants.
Chapter 37. Advances in military medicine.
Little Brown and Comp, Boston 2 565 ff. (1948).

62. GIBBONS, M.H.
Studies on experimental phosgene poisoning.
II. Pulmonary artery pressure in phosgene poisoned
cats. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 5 264 ff. (1947).

63. GILCHRIST, H.L.
The residual effects of warfare gases: The use of
phosgene gas, with report of cases.
The Medical Bullentin of Veterans' Administration.
10 No. 1, 1 ff. (1933).

64. GILLERT, E.
Die Kampfstoffverletzungen. Verlag Urban und
Schwarzenberg, Berlin-Wien 8-10 47 (1944).

65. GROSS, P.W.E., RINEHART, E., HATCH, Th.
Chronic pneumonitis caused by phosgene.
Arch. Environ. Health 10 768 (1965).

66. GRUMETH, M.
Das Lungenödem. Fortschr. Med.
FdM-Tabellen für die Praxis, Nr. 22-23 (1975).

67. GRUNER, G.
Versuche zur Pharmakotherapie des toxischen
Lungenödems. Inaug. Diss. Würzburg (1972).

68. GUZMAN-BARRON, E.S., BARTLETT, G., MILLER, Z.B., MEYER, J.
Chemical reactions of diposgene of biochemical
significance. Fasciculus on chemical warfare medicine,
II, Respiratory tract. Division of medical sciences
of national research council, Washington D.C. 168-169
(1945).

69. HALPERN, B.N.
Zitiert in: Gesundheitsschädigende Arbeitsstoffe.
Toxikol.-arbeitsmedizinische Begründung der MAK-Werte,
Phosgen 1-4 (1971).
70. HANDELS, J.J.A.M., VAN WEERDEN, G.J.
Ventilator treatment with PEEP in a case of severe
pulmonary edema due to phosgene intoxication.
Stöpler Symposion (1976).
71. HASKELL-REPORT 223
(1976)
72. HATCH, Th.
Inhaled particles and gases. Pittsburgh-University II.
(1967).
73. HAUSMANN, G.
Fortschr. Med. 92 301 (1974).
74. HEGLER, C.
Über eine Massenvergiftung durch Phosgengas in
Hamburg. Dtsch.Med.Wochenschr. 54 1551 (1928).
75. HENSCHLER, D.
Gesundheitsschädigende Arbeitsstoffe.
Toxicol.-arbeitsmedizinische Begründung der MAK-Werte,
Phosgen. 1-4 (1971).
76. HENSCHLER, D.
Kohlenmonoxid, Blausäure, Reizgase. Therapiewoche
9 384 (1963).
77. HENSCHLER, D., MEYER, W.
Res. Exp. Med.(Berl.) 136 191-208 (1962).
78. HENSCHLER, D., LAUX, W.
Zur Spezifität einer Toleranzsteigerung.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 239 433-441 (1960).

79. HENSCHLER, D., ROSS, W.
Prüfung ödem- und entzündungshemmender Stoffe am Modell
toxischer Lungenödeme, Tagungsbericht.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 241 159-160 (1961).
80. HENSCHLER, D., JAKOB, K.O.
Prednisolon zur Therapie von Reizgaslungenödemen.
Klin. Wochenschr. 36 684 (1958).
81. HENSCHLER, D.
Versuche zu Therapie von Reizgaslungenödemen.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 236 Heft 1 (1959).
82. HILGER, H.H.
Lungenödem. Therapiewoche 49 7429-7435 (1975).
83. IVANHOE, F., MEYERS, F.H.
Phosgene poisoning as an example of neuromuscular
acute pulmonary edema: The sympathetic vasomotor reflex
involved. Diseases of the chest 46 211-218 (1964).
84. IVY, A.C.
Reports on the therapy of phosgene poisoning.
(1942, 1943, 1944).
Unveröffentlichte Berichte des Committee on Treatment
of Gas Casualties, USA.
85. KAISER, H.
Cortisonderivate in Klinik und Praxis. Thieme-Verlag,
Stuttgart, 159 (1968).
86. KARETZKI, M.S.
Asthma mortality associated with pneumothorax and
intermittant positiv pressure breathing.
Lancett 828 (1975).
87. KIMMERLE, G.
Prüfung der Antidotwirkung von Hexamethylentetramin
auf das tödliche Phosgen-Lungenödem.
Fa. Bayer AG, Toxicologisches Institut, Wuppertal
(1972). Unveröffentlicht.

88. KOONTZ, A.R., MOULTON, C.H.
Tribrommethanol (Avertin) narcosis in the treatment of lung edema induced by chemical irritation.
Am. J. Pharm. 47 47-68 (1933).
89. KÜHN, R., BIRETT, K.
Merkblätter gefährliche Arbeitsstoffe, Blatt P 14, Phosgen. Verlag Moderne Industrie, Dummer u. Co, München (1974).
90. LACHNIT, V.
Zur Therapie der Reizgasvergiftung.
Zentralbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz Prophyl. 8 177 (1958).
91. LAQUEUR, E., MAGNUS, R.
Über Kampfgasvergiftungen III. Experimentelle Pathologie der Phosgenvergiftungen. Res. Exp. Med. (Berl.) 13 37-107 (1921).
92. LAQUEUR, E., MAGNUS, R.
Über Kampfgasvergiftungen V. Experimentelle und theoretische Grundlagen zur Therapie der Phosgenerkrankung. Res. Exp. Med. (Berl.) 13 200ff. (1921).
93. LAUWERYS, R.
Précis de toxicologie industrielle et des intoxications professionnelles. Duculat. Gembloux, Belgium. 319 (1972).
94. O'LEARY, J. F.
Toxikologische und physiologische Charakteristika der inhalativen Phosgenvergiftung. Therapiewoche 41 5890 (1975).
95. LEONARDOS, G., KENDAN, D.A., BARNARD, N.J.
Odor threshold determinations of 53 odorant chemicals. 61. Annual Meeting of the Air Pollution Control Association, St. Paul, USA (1968).

96. LOCKET, S.
Clinical toxicology. Henry Kimpton, London (1957)
97. LOCKWOOD, J.S.
Progress reports (1943,1944). Unpublished data.
Unveröffentlichte Berichte des Committee on Treatment of Gas Casualties, USA.
98. LOCKWOOD, J.S.
The relation of metabolic rate of mortality of phosgene poisoning. (1944).
Unveröffentlichter Bericht des Committee on Treatment of Gas Casualties, USA
99. LOHS, K.H.
Synthetische Gifte. Deutscher Militärverlag, Berlin 2 101 (1963).
100. LONG, J.E., HATCH, Th.
A method for assessing the physiological impairment produced by low-level exposure to pulmonary irritants. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 22 6-13 (1961).
101. LONCOPE, W.T., LUETSCHER, J.A. jr.
Oxygen in the treatment of acute poisoning by lung irritant gases. Fasciculus on chemical warfare medicine.II. Respiratory tract. Division of medical sciences of the national research council, Washington D.C. 590-606 (1945).
102. LUDWIG, R., LOHS, K.H.
Akute Vergiftungen. Fischer-Verlag, Stuttgart 2 288-289 (1968).
103. LUDWIG, R., LOHS, K.H.
Phosgen und Analoga. Akute Vergiftungen. Fischer-Verlag, Stuttgart 337-338 (1974).
104. MARLY, U.
Experimentelle Untersuchungen zu Einfluß der intermittierenden Überdruckbeatmung auf toxische Lungenödeme. Inaug. Diss. Würzburg (1970).

105. MARSHAL , F.R.
Zit. n. Winternitz, M.C.
Siehe Literaturverzeichnis Nr. 155.
106. MACE, D.L.
Experimental treatment of phosgene poisoning.(1942).
Unveröffentlicht.
107. MEDICAL MANUAL of chemical warfare. .
Chemical publishing company, Brooklyn, N.Y.
Revised Edition (1943).
108. MEEK, W.J., HEYSTER, J.A.E.
Experiments on the pathologic physiology of acute
phosgene poisoning. Am. J. Physiol. 51 303 (1920).
109. MOESCHLIN, S.
Klinik und Therapie der Vergiftungen.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1972).
110. MOOR, S., GATES, M.
Technical report of division G. / N.D.R.C. (1946).
Unveröffentlicht.
111. NIEDERLÄNDISCHES KOMMITTEE
zur Verhütung von Unglücksfällen durch gefährliche
Materialien.
Über Lagerung und Verwendung von Phosgen.(2.7.1974)
112. N.I.O.S.H.
National Institut for Occupational Safty and Health,
Washington D.C. USA.
113. OETTINGEN von, W.F.
Poisoning. A guide to clinical diagnosis and
treatment. W.B. Saunders Comp. Philadelphia-London
494 (1958).
114. ONG, S.G.
Treatment of phosgene poisoning with antiserum.
Anaphylactic shock by phosgene. Arch. Toxicol.(Berl.)
29 267-278 (1972).

115. ORDWAY, N.K.

The pathological physiology of phosgene poisoning;
Disturbances in the acid-base equilibrium of the blood.
Fasciculus on chemical warfare medicine.II. Respi-
ratory tract. Division of the medical sciences of
the national research council. Washington D.C.
494-509 (1945).

116. PATT, H.M., TOBIAS, J. M., SWIFT, M.N., POSTEL, S.
GERARD, R.W.

Haemodynamics in pulmonary irritant poisoning.
Am. J. Physiol. 147 329-339 (1946).

117. PATT, H.M.

The effect of phosgene on circulatory dynamics.
Fasciculus on chemical warfare medicine. II.
Respiratory tract. Division of medical sciences of
the national research council. Washington D.C.
392-439 (1945).

118. PATTY, A.F.

Phosgene, Industrial Hygiene and Toxicology, Vol.II
Interscience, New York-London (1948).

119. PATTLE, R.E.

Nature 175, 1125 (1955).
Zit. n. Ehrlicher, H.
Siehe Literaturverzeichnis Nr. 44.

120. PATTLE, R.E.

J. Pathol. 72, 203 (1956).
Zit. n. Ehrlicher, H.
Siehe Literaturverzeichnis Nr. 44.

121. PAWLOWSKI, R., FROSOLONO, M.F.

Effect of phosgene on rat lungs after single high
level exposure. II. Ultrastructural alterations.
Arch. Environ. Health (1975).
Running title: Ultrastructural effects of phosgene.

122. PIPPING, L.
Klinische Gesichtspunkte bei kardialem und
toxischem Lungenödem. Therapiewoche 41 5847-5861
(1975).
123. POSTEL, S., SWIFT, M.
Evaluation of bleeding-transfusion treatment
of phosgene poisoning. Fasciculus on chemical
warfare medicine. II. Respiratory tract. Division
of the medical sciences of the national research
council. Washington D.C. 664-690 (1945).
124. POREMBSKIJ, B.M.
Entgiftungswirkung von Hexamethylenetetramin.
Farmakol. Toksikol. 3 73-75 (1940).
125. POTTS, A.M.
The physical and chemical properties of phosgene
and diphosgene. Fasciculus on chemical warfare
medicine. II. Respiratory tract. Division of the
medical sciences of the national research council.
Washington D.C. 95 ff. (1945).
126. PRENTISS, A.M.
Chemicals in war. McGraw-Hill Corp. New York-
London (1937).
127. RAVDIN, I.S.
Report (1942).
Unveröffentlichter Bericht des Committee on
Treatment of Gas Casualties. USA.
Zit. n. Bruner, H.D., Coman, D.R.
Siehe Literaturverzeichnis Nr. 13.
128. RIECKER, G.
Die Therapie des Lungenödems. Internist I, 29 (1960).
129. RINEHART, W.E.
A study of the concentration x time (CT) relation-
ship in sublethal exposures to phosgene.
Inaug. Diss. University of Pittsburgh, USA (1962).

130. RINEHART, W.E., HATCH, Th.
Concentration-time product (CT) as an expression
of dose in sub-lethal exposure to phosgene.
Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 25 545 ff. (1964).
131. ROSSING, R.G.
Physiologic effect of chronik exposure to
phosgene in dogs. Am. J. Physiol. 207 265-272 (1964).
132. ROTHLIN, E.
Pathogénie et therapeutique de l'intoxication
par le phosgène. Schweiz. Med. Wochenschr. 71
1526-1535 (1941).
133. SAX, I.R.
Dangerous properties of industrial materials.
Reinhold Book Comp. New York-Amsterdam-London
1019 (1968).
134. SCHLEY, A.
(1934)
Zit. n. Wirth, W.
Siehe Literaturverzeichnis Nr. 156
135. SHILS, M.G., GINSBURG, Th., BOWERS, R.V.
Memorandum-report 61 (1943).
Unveröffentlicht.
136. SHORT, W.G.
(1943)
Zit. n. Freeman, S., Grodins, F.S., Kosman, A.J.
Siehe Literaturverzeichnis Nr. 52.
137. SPECTOR, B.
Acute toxicities of solids, liquids and gases to
laboratory animals. Handbook of toxicology.
W.B. Saunders Comp. Philadelphia (1956).

138. SWIFT, H.B., POSTUL, A.
Body fluid distribution in phosgene poisoning.
Fasciculus on chemical warfare medicine.II.
Respiratory tract. Division of the medical sciences
of the national research council, Washington D. .
440-483 (1945).
139. SCHULTZ, J.
The prophylactic action of hexamethylenetetramine
in the phosgene poisoning. Fasciculus on chemical
warfare medicine.II. Respiratory tract. Division of
the medical sciences of the national research council.
Washington D.C. 691-761 (1945).
140. STARKENSTEIN, F., ROST, A., POHL, K.
Toxikologie. Verlag Urban und Schwarzenberg,
Berlin-Wien 74-75 (1929).
141. THIES, A.M.
Phosgenvergiftungen in der chemischen Industrie.
Therapiewoche 41 5899-5900 (1975).
142. THIES, A.M., GILBERT, A.C.
Ist die Phosgenvergiftung noch ein arbeitsmedi-
zinisches Problem? Zentralbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz
Erophyl. 18 132-141 (1968).
143. THIES, A.M.
Arbeitsunfälle durch Reizgase in der chemischen
Industrie. Fortbildung in Thoraxkrankheiten 5 113-118
(1970).
144. TILLING, W., KNICK, B.
Pharmakodynamische Corticosteroidtherapie des
akuten toxischen Lungenödems. Med. Klin. 35 1533 (1960).

145. TOBIAS, J.M.
The pathological physiology of the lung after phosgene. Fasciculus on chemical warfare medicine. II. Respiratory tract. Division of the medical sciences of the national research council. Washington D.C. 331-391 (1945).
146. TRETHERWIE, E.R.
Pharmacology of phosgene poisoning. England C.D. (Australia) report 5 WA-1313-4d (1943).
Unveröffentlichter Bericht des engl. Verteidigungsministeriums.
147. UNDERHILL, F.P.
The treatment of phosgene poisoning.
The lethal War Gases. Yale University Press.
New Haven, 309 ff. (1920).
148. US DEPARTMENT OF INTERIOR
Bureau of mines. Technical paper 248 (1921).
Unveröffentlicht.
149. V C I - LISTE
Verband der chemischen Industrie: Liste gefährlicher Arbeitsstoffe (1975).
150. VEDDER, E.B.
The medical aspects of chemical warfare. (1925)
Zit. n. Flury, F., Zernik, F.
Siehe Literaturverzeichnis Nr.48.
151. VEDDER, E.B., SAWYER, H.P.
The experimental treatment of phosgene poisoning.
Edgewood Arsenal memorandum report. (1924).
Unveröffentlicht.
152. WELLS, W.J.H.B.
US-Phosgene Document (1938).

153. WILLIAMS, J.H.
Heparin and phosgene. Edgewood technical file
550/E-458 (1941).
Unveröffentlicht.
154. WIMMER, D.
Wirkung von Dexamethason-Aerosol auf die Stick-
stoffdioxid- und die Phosgenvergiftung.
Med. Inaug. Diss. Würzburg (1972).
155. WINTERNITZ, M.C.
A note on the comparative pathology of acute
phosgene poisoning. Collected studies on the
pathology of war gas poisoning.
Yale University Press, New Haven 65-66 und 165 ff.
(1920).
156. WIRTH, W.
Über die Wirkung kleinster Phosgenmengen.
Arch. Exp. Pathol. Pharmac. 182 198-206 (1936).
157. WIRTH, W., HECHT, S., GLOXHUBER, Ch.
Phosgen. Toxikologie-Fibel. Thieme-Verlag
Stuttgart 163-164 (1967).
158. WOHLWILL, F.
Zur pathologischen Anatomie der Phosgenvergiftung.
Dtsch. Med. Wochenschr. 54 1553 (1928).
159. ZIELHUIS, R.L.
Short term exposure limits. Am. Occup. Hyg.
13 171-176 (1970).

4.1 Nachtrag zum Literaturverzeichnis

160. KAREL, L., WESTON, R.E.
The biological assay of inhaled substances
by the dosimetric method.
J. Ind. Hyg. Toxikol. 29 (1947).
161. LOCKET, S.
Clinical toxicology. Henry Kimpton Comp.
London (1957).
162. MUNTSCHE, O.
Die Blutveränderungen bei Kampfgaserkrankten
als diagnostisches Hilfsmittel.
Klin. Wochenschr. 13 482-485 (1934).

Lebenslauf

Am 22.3.1948 wurde ich als Sohn des Straßenbahnfahrers Julius Zante und seiner Ehefrau Ruth, geb. Wandrich, in Essen geboren.

Vom 1.4.1954 besuchte ich die Volksschule "Gervinusschule" in Essen-Frohnhausen bis zum 31.3.1958.

Am 1.4.1958 wechselte ich auf die "Städtische Realschule für Jungen, Essen-West" über, die ich nach Erlangung der "Mittleren Reife" am 31.3.1964 verließ.

Eine Lehre als Chemielaborantlehrling bei der Emschergenossenschaft in Essen, die am 1.4.1964 begann, beendete ich mit vorzeitigem Erreichen des Ausbildungszieles am 31.3.1967.

Anschließend studierte ich vom 1.4.1967 an der "Staatlichen Ingenieurschule für Maschinenwesen" in Essen die Fachrichtung Chemie. Das Studium schloß ich mit Erreichen des Ausbildungszieles am 31.8.1970 als graduierter Chemieingenieur ab.

Vom 1.9.1970 bis zum 28.2.1973 erwarb ich die allgemeine Hochschulreife am "Städtischen Institut zur Erlangung der Hochschulreife, Ruhrkolleg".

Mein Medizinstudium absolvierte ich an der Universität Düsseldorf vom Sommersemester 1973 bis Ende des Sommersemesters 1979, in dem ich nach Bestehen aller Zwischenexamina im Oktober 1979 das medizinische Staatsexamen ablegte.

Am 18.12.1979 erlangte ich auf Antrag die Approbation als Arzt, und arbeite seit dem als Assistenzarzt an der anaesthesiologischen Abteilung der Mathiasspitals in Rheine, mit dem Weiterbildungsziel, Arzt für Anaesthesie zu werden.

Seit dem 9.7.1976 bin ich mit der Krankenschwester Cornelia Zante, geb. Berghaus, verheiratet und habe drei Kinder.

Rheine, den 2.11.1980

Rolf Zante

Im Anschluß an diese Arbeit möchte ich mich
bei Herrn Prof. Dr. med. Diller
für die freundliche Unterstützung und die
Überlassung des Themas bedanken.

Mein besonderer Dank gilt seinem großen Ein-
satz bei der Zusammentragung der Literatur,
die teilweise nur unter großer Mühe zu die-
sem Thema zu beschaffen war.

